

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. Juli 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/053452 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/727, 31/728, 31/79, 31/717, 31/78, 45/06, 31/765, A61P 27/02, A61K 31/737 // (A61K 31/727, 31:728) (A61K 31/727, 31:737) (A61K 31/727, 31:79) (A61K 31/727, 31:717) (A61K 31/727, 31:78) (A61K 31/727, 31:765)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/04526

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. Dezember 2002 (11.12.2002)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 61 149.8 12. Dezember 2001 (12.12.2001) DE

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): URSAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH & CO. KG [DE/DE]; Industriestrasse, 66129 Saarbrücken (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GROSS, Dorothea [DE/DE]; Slevogtstrasse 32, 66386 St. Ingbert (DE).  
HOLZER, Frank [DE/DE]; Auf Mühlental 3, 66386 St. Ingbert (DE).

(74) Anwalt: WALCHER, Armin; Louis, Pöhlau, Lohrentz & Segeth, Postfach 30 55, 90014 Nürnberg (DE).

(54) Title: HEPARIN-CONTAINING OPHTHALMIC AGENT

(54) Bezeichnung: HEPARIN-HALTIGES OPHTHALMIKUM

(57) Abstract: The invention relates to the use of at least one pharmacologically acceptable viscosity stabilizer and at least one mucopolysaccharide having heparin activity and optionally additional pharmaceutical adjuvants for producing a pharmaceutical composition for treating dry eyes or for treating allergy-provoked irritations of the eye.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von wenigstens einem pharmakologisch verträglichen Viskositätsregler und wenigstens einem Mucopolysaccharid mit Heparin-Aktivität sowie gegebenenfalls zusätzlichen pharmazeutischen Hilfsmitteln zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von trockenen Augen oder zur Behandlung einer allergisch bedingten Reizung des Auges.



WO 03/053452 A1

### Heparin-haltiges Ophthalmikum

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Wirkstoffen zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung ophthalmologischer Fehlfunktionen.

Aus der DE 195 47 972 A1 ist die Verwendung von Heparin oder seiner pharmakologisch verträglichen Salze zur Prophylaxe und akuten Therapie der allergischen Konjunktivitis bekannt. Insbesondere wird dabei Heparin in Form von Augentropfen oder eines Augensprays mit oder ohne Adjuvantien oder Konservierungsstoffe verwendet.

Heparin wird weiterhin zur Behandlung von Verätzungen oder Verbrennungen sowie weiterer Verletzungen der Hornhaut des Auges, bei denen eine rasche Wundheilung der Cornea erforderlich ist, verwendet.

Der exakte Wirkmechanismus des Heparins, das in der systemischen Anwendung primär als Antikoagulans eingesetzt wird, ist nicht geklärt. Neuere Forschungsergebnisse weisen auf Wechselwirkungen des Heparins mit epithelialen Wachstumsfaktoren hin (Denk, P.O. et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (1996) 37, 1005, und Knorr, M. et al., Ophthalmologe (1996) 93, 275). Weiterhin wird eine Modulation des Immunsystems und des Entzündungsgeschehens durch das Heparin diskutiert (Bowler, S.D. et al., Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 147, 160).

Des weiteren liegen seit einigen Jahren Erkenntnisse über eine antiallergische Wirkung des Heparins vor. Danach inhibiert Heparin die durch Antigene hervorgerufene Degranulation von Mastzellen ohne direkte antihistamine Wirkung. Diese Wirkung konnte sowohl bei inhalativer als auch nach intravenöser Applikation beobachtet werden (Bowler, S.D. et al., Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 147, 160; Ahmed, T. et al., N. Engl. J. Med. (1993) 329, 2: 90; Lucio, J. et al., J. Appl. Physiol. (1992) 73, 1093). Weiterhin ist aus tierpharmakologischen Experimenten bekannt, daß sich hochdosiertes Heparin nach topischer Applikation in das Auge als wirksam zur Behandlung allergisch bedingter konjunktivaler Entzündungen erwies (Anderson, W. et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (1994) 35, 1291).

Die Applikation von Heparin in das Auge eignet sich dazu, eine allergische Überreaktion des Immunsystems zu vermeiden bzw. zu begrenzen. Nach neueren Erkenntnissen sind allergisch bedingte Reizungen des Auges mit dem Krankheitsbild des "Trockenen Auges" assoziiert.

Das Krankheitsbild des "Trockenen Auges" wird auch als Sicca-Syndrom oder auch als Sicca-Symptomatik bezeichnet. Das Krankheitsbild des "Trockenen Auges", dessen Symptome sich unter anderem in Brennen, Kratzen, Sandkorngefühl im Auge und verschwommenen Sehen äußern, ist auf funktionelle Störungen des Tränenfilms zurückzuführen. Als Ursache für diese funktionellen Störungen kommen beispielsweise auch die Allergien hervorrufende Umwelteinflüsse, wie beispielsweise Schadstoff- oder Ozonbelastung, in Frage. Insbesondere die in Sommermonaten ansteigende Ozonbelastung kann nicht nur eine Störung der Tränenproduktion verursachen, sondern auch eine Zerstörung einzelner Bestandteile des Tränenfilms. Beispielsweise werden in natürlichem Tränenfilm enthaltene Proteine und Hyaluronsäure durch Einwirkung von Ozon zerstört. Weiterhin hat sich gezeigt, daß das Sicca-Syndrom häufig mit einer durch Kosmetika am Auge hervorgerufenen Kontaktallergie verbunden ist.

Aus Spektrum Augenheilkunde (1998) 3/4: 174-176 ist bekannt, daß hypoosmolare Natrium-Hyaluronat-Tropfen zur Therapie des Krankheitsbildes des "Trockenen Auges" verwendet werden können. Dabei wurde Natrium-Hyaluronat mit einem Molekulargewicht von 5.000.000 Dalton verwendet.

Weiterhin ist aus Spektrum Augenheilkunde (1995) 9/5: 215-217 bekannt, daß bakteriell synthetisiertes Hyaluronat zur Behandlung des Krankheitsbildes des "Trockenen Auges" verwendet werden kann. Aus Jpn. J. Ophthalmol. (1996) 40: 62-65, ist bekannt, daß die Verbesserung der Tränenfilmstabilität durch Natrium-Hyaluronat-Augentropfen dosisabhängig ist.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Verwendung von Wirkstoffen zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung anzugeben, die eine bessere Therapie von allergisch bedingten Entzündungen des Auges erlaubt.

Die Aufgabe wird durch Verwendung von wenigstens einem pharmakologisch verträglichen Viskositätsregler und wenigstens einem Mucopolysaccharid mit Heparin-Aktivität sowie gegebenenfalls zusätzlichen pharmazeutischen Hilfsmitteln zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von trockenen Augen oder zur Behandlung einer allergisch bedingten Reizung des Auges gelöst.

Unter einem "pharmakologisch verträglichen Viskositätsregler" wird im Sinne der Erfindung ein Viskositätsregler verstanden, der aus toxikologischer und pharmakologischer Sicht unbedenklich ist und somit zur Therapie am Menschen, wie beispielsweise dem menschlichen Auge, verwendet werden kann.

Unter einem "Viskositätsregler" wird im Sinne der Erfindung eine Verbindung bzw. eine Zusammensetzung verstanden, mit der beispielsweise nach Einbringung der pharmazeutischen Zusammensetzung in eine wäßrige Lösung eine gewünschte Viskosität eingestellt werden kann. Bevorzugt bewirkt der Viskositätsregler, daß die beispielsweise  
5 in flüssiger, gelartiger oder pastöser Form vorliegende pharmazeutische Zusammensetzung ein viskoelastisches Verhalten aufweist. Unter einem viskoelastischen Verhalten wird erfindungsgemäß verstanden, daß sich die Viskosität unter der Einwirkung von Druck-, Zug-, Schub- und/oder Scherspannungen ändert. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform weist die beispielsweise in flüssiger, gelartiger oder  
10 pastöser Form vorliegende erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung aufgrund des Viskositätsreglers das Verhalten einer Nichtnewtonschen Flüssigkeit auf.

Unter einem "Mucopolysaccharid mit Heparin-Aktivität" wird jedes Mucopolysaccharid bzw. Glycosaminoglykan verstanden, das eine dem Heparin vergleichbare biologische  
15 bzw. physiologische Aktivität aufweist. Beispielsweise ruft ein Mucopolysaccharid mit Heparin-Aktivität bei Mastzellen eine vergleichbare biologische Wirkung hervor, indem zum Beispiel eine durch Antigen hervorgerufene Degranulation von Mastzellen abgeschwächt oder inhibiert wird. Das Mucopolysaccharid mit Heparin-Aktivität kann dabei auch eine größere bzw. geringere Aktivität als das körpereigene Heparin eines  
20 Patienten aufweisen. Eine gewünschte biologische bzw. physiologische Aktivität kann durch Einstellung des Gehaltes an Mucopolysaccharid in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung bewirkt werden.

Unter "pharmazeutischen Hilfsmitteln" werden Lösungsmittel, Lösungsvermittler,  
25 Lösungsbeschleuniger, Salzbildner, Salze, Puffersubstanzen, Viskositäts- und Konsistenzbeeinflusser, Gelbildner, Emulgatoren, Solubilisatoren, Benetzer, Spreizmittel, Antioxidantien, Konservierungsmittel, Füll- und Trägerstoffe, etc. verstanden.

Bevorzugt wird die gemäß der erfindungsgemäßen Verwendung hergestellte  
30 pharmazeutische Zusammensetzung in Form von Augentropfen, Augenlösungen, Augenwässer, Augensprays, Augensalben oder Augentabletten verwendet.

Zur Herstellung einer Augensalbe kann der pharmakologisch verträgliche Viskositätsregler und das wenigstens eine Mucopolysaccharid mit Heparin-Aktivität  
35 beispielsweise in eine Mischung aus dickflüssigem Paraffin und weißem Vaseline eingebracht werden. Weiterhin kann in Salben beispielsweise auch dünnflüssiges Paraffin oder Wollwachs verwendet werden.

Bevorzugt wird die pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines Augensprays oder in Form von Augentropfen bereitgestellt. In der Regel wird dabei der Viskositätsregler sowie das Mucopolysaccharid mit Heparin-Aktivität in wäßrigen Lösungen aufgelöst.

- 5 Die wäßrigen Lösungen sind dabei gemäß einer bevorzugten Ausführungsform, bezogen auf die Tränenflüssigkeit, isotonen Lösungen. Bei isotonen Lösungen liegt die Osmolarität etwa bei 300mOsm/l. Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung hypoosmolar. In diesem Fall kann die Osmolarität beispielsweise etwa 160-180 mOsm/l betragen. Eine hypoosmolare  
10 Lösung findet insbesondere dann Anwendung, wenn eine abnorm hohe Osmolarität eines Tränenfilms bei einem Patienten mit trockenen Augen ausgeglichen werden muß.

- Zur Isotonisierung der wäßrigen Lösung werden Natriumchlorid, Borsäure, etc. verwendet. Der pH-Wert der wäßrigen Lösung liegt in einem Bereich von pH 6 bis 9,  
15 bevorzugt bei pH 7,4 bis 7,7. Zur Einstellung des pH-Werts werden Pufferlösungen wie beispielsweise Phosphatpuffer, Acetatpuffer, Acetat-Boratpuffer, Citratpuffer und Boratpuffer verwendet.

- Gemäß einer bevorzugten Weiterbildung wird der Viskositätsregler aus der Gruppe  
20 ausgewählt, die aus Hyaluronsäure, Hyaluronat, Chondroitinsulfat, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyacrylsäure, Polyacrylamid, Polyacrylharze, Polyethylenglykol, Cellulosederivate sowie Mischungen davon besteht.

- Als Cellulosederivate können beispielsweise Hydroxyethylcellulose,  
25 Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose verwendet werden.

- Es hat sich gezeigt, daß die vorgenannten Viskositätsregler am Auge reizmindernd wirken und eine Schmierwirkung aufweisen. Die Schmierwirkung verzögert den Abfluß der am Auge aufgetragenen pharmazeutischen Zusammensetzung und verlängert somit den  
30 Kontakt mit der Hornhaut des Auges. Somit kann das wenigstens eine Mucopolysaccharid mit Heparin-Aktivität über einen längeren Zeitraum, beispielsweise von wenigstens 30 Minuten bis wenigstens 60 Minuten, auf der Cornea gehalten werden. Das wenigstens eine Mucopolysaccharid mit Heparin-Aktivität kann somit bei einer allergisch bedingten Irritation des Auges zuverlässig über einen langen Zeitraum auf das  
35 Auge einwirken und den Entzündungsvorgang therapieren.

Durch die viskoelastischen Eigenschaften des pharmakologisch verträglichen Viskositätsreglers bedingt, insbesondere bei Verwendung von Hyaluronsäure oder Hyaluronat als Viskositätsregler, wird das Mucopolysaccharid mit Heparin-Aktivität bei

jedem Lidschlag des Auges ohne weiteres wieder im wesentlichen gleichmäßig auf der gesamten Augenoberfläche verteilt, sofern es zu einem gewissen Abfluß gekommen sein sollte.

- 5 Die Symptomatik einer allergisch bedingten Irritation des Auges ist mit dem Sicca-Syndrom, d.h. dem Krankheitsbild des "Trockenen Auges", eng vergesellschaftet. Bei dem Sicca-Syndrom kommt es zu einer unzureichenden Tränenfilmbildung. Sowohl bei einer allergischen Reizung des Auges als auch bei dem Sicca-Syndrom kommt es zu Bindehautrötung, Lidschwellung und Juckreiz, d.h. zu vergleichbaren  
10 Entzündungssymptomen.

- Die bei der erfindungsgemäßen Verwendung hergestellte pharmazeutische Zusammensetzung verringert bzw. verhindert die Freisetzung oder die Wirkung von Histamin sowie von weiteren Allergiemediators. Das wenigstens eine  
15 Mucopolysaccharid mit Heparin-Aktivität wirkt somit beispielsweise antiallergisch und juckreizstillend. Die pharmazeutische Zusammensetzung mit einer durch den Viskositätsregler eingestellten Viskosität wirkt weiterhin als Gleit- bzw. Schmiermittel und stellt somit einen Ersatz für den beim Sicca-Syndrom auftretenden unzureichenden Tränenfilm dar. Der durch die mechanische Reizung beim Sicca-Syndrom auftretende  
20 Juckreiz sowie die Rötung des Auges wird durch die Gleit- bzw. Schmierwirkung bei der gemäß der erfindungsgemäßen Verwendung hergestellten pharmazeutischen Zusammensetzung zuverlässig verringert.

- Die gleichzeitige Einwirkung von Mucopolysaccharid mit Heparin-Aktivität sowie die  
25 Bereitstellung eines künstlichen Tränenfilms führt zu einer synergistischen Wirkung, die eine raschere Therapie einer allergisch bedingten Irritation des Auges erlaubt. Da das Auge für den Menschen eines der wichtigsten Sinnesorgane ist, stellt die gemäß der erfindungsgemäßen Verwendung hergestellte pharmazeutische Zusammensetzung einen bedeutenden Fortschritt auf dem Gebiet der Ophthalmologie dar.

- 30 Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform beträgt die Menge an Hyaluronsäure und/oder die Menge an Hyaluronat etwa 0,005 Gew.-% bis etwa 5 Gew.-%, bevorzugt etwa 0,01 Gew.-% bis etwa 1 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.

- 35 Bevorzugt wird bei der bei der erfindungsgemäßen Verwendung hergestellten pharmazeutischen Zusammensetzung als pharmakologisch verträglicher Viskositätsregler Hyaluronsäure und/oder Hyaluronat verwendet.

Hyaluronsäure ist Bestandteil des Glaskörpers des Auges und stellt insofern keine für den menschlichen Organismus fremde Verbindung dar. Aus diesem Grund ist Hyaluronsäure aus immunologischer Sicht sehr gut verträglich. Darüber hinaus weist Hyaluronsäure bzw. Hyaluronat eine strukturelle Ähnlichkeit mit Mucin auf. Mucin bildet die unterste Schicht des dreischichtigen Tränenfilms und sorgt für eine optimale Benetzung der Hornhaut- und Bindehautepithelien.

Weiterhin weist Hyaluronsäure eine für die Anwendung am Auge hervorragende Eigenschaft auf, daß nämlich die Viskosität mit zunehmender Schergeschwindigkeit ansteigt.

Nach Aufbringung der gemäß der erfindungsgemäßen Verwendung hergestellten pharmazeutischen Zusammensetzung auf die Hornhaut des Auges wird über den Lidschlag des Augenlides eine Scherspannung an die pharmazeutische Zusammensetzung angelegt, wodurch die zunächst erhöhte Viskosität erniedrigt wird. Durch den Lidschlag des Augenlides erniedrigt sich die Viskosität, so daß sich ein gleichmäßiger Film auf der Oberfläche des Auges ausbildet. Nach dem Lidschlag erhöht sich die Viskosität, so daß der Film an der Augenoberfläche gut anhaftet.

Hyaluronsäure bzw. deren Salze, die Hyaluronate, insbesondere Natriumhyaluronat, weist bzw. weisen hervorragende optische Eigenschaften auf, so daß es zu keiner Beeinträchtigung des Visus bei den behandelten Patienten kommt.

Die Verwendung von Hyaluronsäure bzw. Hyaluronaten in der gemäß der erfindungsgemäßen Verwendung hergestellten pharmazeutischen Zusammensetzung ist insbesondere bei Benetzungsstörungen des Auges, d.h. bei dem sogenannten "trockenen Auge" und zur Behandlung von Epithelläsionen, die aus den Benetzungsstörungen resultieren, äußerst vorteilhaft.

Bei Verwendung von Hyaluronsäure und/oder Hyaluronat in der pharmazeutischen Zusammensetzung wird die pharmazeutische Zusammensetzung bevorzugt konservierungsmittelfrei bereitgestellt.

Konservierungsmittel können den präcornealen Tränenfilm schädigen und zu einer Reduzierung der Anzahl der Mikrovilli und Mikroplicae der oberflächlichen Hornhautepithelzellen führen. Insbesondere besitzt das weit verbreitete Benzalkoniumchlorid eine große Schädigungspotenz. Im Hinblick auf die gewünschte Therapie einer allergisch bedingten oder durch das Sicca-Syndrom bedingten Reizung des

Auges ist jede weitere Reizung und/oder Schädigung des Auges durch den Zusatz von Konservierungsmittel zu vermeiden.

5 Bevorzugt wird zur Lagerung und Abgabe einer gemäß der erfindungsgemäßen Verwendung hergestellten konservierungsmittelfreien pharmazeutischen Zusammensetzung das in "PTA heute" 1996, Nr. 12, S. 1230-1232 beschriebene Comod®-System, verwendet, das eine sterile Lagerung und Mehrfachabgabe der angegebenen pharmazeutischen Zusammensetzung erlaubt. Selbstverständlich können auch herkömmliche Einzeldosisbehältnisse verwendet werden, die nach Gebrauch  
10 weggeworfen werden.

Besonders bevorzugt beträgt die Menge an Hyaluronsäure und/oder die Menge an Hyaluronat etwa 0,05 Gew.-% bis etwa 0,5 Gew.-%.

15 Äußerst vorteilhaft besitzt Hyaluronsäure bzw. besitzen Hyaluronate die Eigenschaft, Wasser zu binden. Diese Eigenschaft, Wasser zu binden, ist insbesondere bei der Behandlung des Sicca-Syndroms vorteilhaft, da der unerwünschten Austrocknung der Hornhaut des Auges entgegengewirkt wird. Konzentrationen von 0,1 Gew.-% bis 0,3 Gew.-% haben sich als sehr geeignet erwiesen.

20 Ein weiterer diagnostischer Parameter bei der Diagnose des Krankheitsbildes des "Trockenen Auges" ist die Tränenfilmaufreißzeit, die eine Aussage über die Qualität der Tränenflüssigkeit erlaubt. Dabei wird beispielsweise der Tränenfilm mit Fluorescein angefärbt und nachfolgend der Patient gebeten, die Augen möglichst lange ohne  
25 Blinkreflex offen zu halten. Unter Verwendung einer Spaltlampe wird dann festgestellt, wann der Tränenfilm zum ersten mal aufreißt. Liegt der Zeitraum unter 10 Sekunden, besteht der Verdacht auf das Krankheitsbild des "Trockenen Auges". Dabei hat sich Hyaluronsäure in einer Konzentration von 0,1 Gew.-% bis 0,3 Gew.-% im Hinblick auf die Verlängerung der Tränenfilmaufreißzeit als sehr wirksam erwiesen.

30 Die Hyaluronsäure bzw. das Hyaluronat kann aus dem Glaskörper des Rinderauges oder aber auch aus Hahnenkämmen isoliert werden. Weiterhin kann Hyaluronsäure bzw. Hyaluronat auch in Bakterienstämmen in pharmazeutischer Qualität hergestellt werden.

35 Als Salze der Hyaluronsäure können beispielsweise Kalium-, Natrium-, Calcium- und/oder Magnesium-Hyaluronate verwendet werden.

Besonders bevorzugt ist das Hyaluronat Natrium-Hyaluronat.

Wässrige Natriumhyaluronatlösungen sind Flüssigkeiten mit nicht-newtonschen Fließeigenschaften. Aufgrund dieser physikalischen Eigenschaft eignen sich wässrige Natriumhyaluronatlösungen hervorragend als Gleit- und Schmiermittel mit guter Haftwirkung und verlängerter Verweilzeit auf den konjunktivalen und cornealen Epithelien ohne Beeinträchtigung der Sehleistung. Eine Konzentration von 0,1 Gew.-% von Natriumhyaluronat in der gemäß der erfindungsgemäßen Verwendung hergestellten Zusammensetzung verbessert erheblich das bei der Behandlung von trockenen Augen wichtige subjektive Empfinden der Patienten.

Weiterhin zeigen Natriumhyaluronat-haltige Augentropfen im Tierversuch wundheilungsfördernde Eigenschaften auf die Epithelien des Auges. Es wurde festgestellt, daß Hyaluronsäure bzw. Natriumhyaluronat konzentrationsabhängig die Migration von Epithelzellen und somit die Wundheilung fördert. Eine 0,1 Gew.-%ige Natriumhyaluronat-Lösung bewirkte bei Corneaepithelzellen von Kaninchen eine gesteigerte Epithelzellmigration.

Auch bewirkt Hyaluronsäure oder Natriumhyaluronat bei einer Verletzung des Corneaepithels oder bei einer Verätzung der Cornea eine raschere und bessere, d.h. unter weniger Narbenbildung ablaufende Wundheilung.

Der genaue Wirkmechanismus der Wundheilungsförderung durch Hyaluronsäure ist noch ungeklärt. Während eine Beeinflussung der Durchblutung der umgebenden Zellen als weniger wahrscheinlich erscheint, gibt es verschiedene Hinweise auf eine Wirkung auf Zellen, die im Entzündungsgeschehen eine Rolle spielen.

Schließlich zeigt Hyaluronsäure dosisabhängig eine schützende Wirkung vor Schädigung von Zellen durch Sauerstoffradikale. Freie Sauerstoffradikale verlangsamen die Wundheilung und spielen somit eine entscheidende Rolle im Entzündungsgeschehen.

Die antientzündliche Wirkung von Hyaluronsäure bzw. Hyaluronat sowie der durch Hyaluronsäure bzw. Hyaluronat vermittelte Schutz vor der schädlichen Wirkung von Sauerstoffradikalen wirken in synergistischer Weise mit der antientzündlichen Wirkung des Mucopolysaccharids mit Heparin-Aktivität in der gemäß der erfindungsgemäßen Verwendung hergestellten pharmazeutischen Zusammensetzung zusammen.

Die weiterhin durch Hyaluronsäure bzw. Hyaluronat in zubereiteten Lösungen, Gelen, Pasten oder Salben bewirkten nicht-newtonschen Fließeigenschaften der pharmazeutischen Zusammensetzung bewirken neben einer hervorragenden Gleit- und Schmierwirkung auch eine hervorragende Haftung an der Hornhaut des Auges. Die bei

dem Sicca-Syndrom auftretende mechanische Reizung des Auges wird stark verringert bzw. beseitigt. Darüber hinaus wird durch die aufgrund der anti-newtonschen Fließeigenschaften verbesserten Haftung der pharmazeutischen Zusammensetzung auf der Hornhaut des Auges eine raschere Heilung der entzündlichen Vorgänge bewirkt.

5

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform weist die Hyaluronsäure und/oder das Hyaluronat ein Molekulargewicht auf, das in einem Bereich von etwa 50.000 bis etwa 10.000.000 Dalton, bevorzugt von etwa 250.000 bis etwa 5.000.000 Dalton, liegt. Besonders bevorzugt beträgt das Molekulargewicht der Hyaluronsäure bzw. des Hyaluronats 500.000 bis 4.000.000 Dalton. Äußerst bevorzugt weist die Hyaluronsäure bzw. das Hyaluronat ein Molekulargewicht von etwa 1.500.000 bis 3.500.000 Dalton auf.

Das hohe Molekulargewicht der Hyaluronsäure bzw. des verwendeten Hyaluronats wie beispielsweise Natriumhyaluronat bewirkt eine hohe Viskoelastizität bei niedriger Konzentration. In der Lösung liegen die Molekülketten in zufälliger Anordnung knäuelartig vor. Unter dem Einfluß der durch die Bewegung des Augenlides ausgeübten Scherkräfte richten sich die Makromoleküle in etwa parallel aus. Diese Änderung in der dreidimensionalen Struktur unter dem Einfluß von Scherkräften dürfte maßgeblich für die hervorragenden viskoelastischen Eigenschaften sein.

20

Bei Lidöffnung überzieht die Substanz die Hornhautoberfläche und stellt aufgrund der hohen Wasserbindungskapazität von Hyaluronat auch einen Schutz gegen Verdunstung dar. Dies ist insbesondere beim Krankheitsbild des trockenen Auges von Vorteil, bei der es zu einer Verringerung der Menge an Tränenflüssigkeit im Auge kommt.

25

Weiterhin ist bevorzugt, daß die Heparin-Aktivität des Mucopolysaccharids in einem Bereich von etwa 200 I.E./ml bis etwa 100.000 I.E./ml, bevorzugt etwa 1.000 I.E./ml bis etwa 50.000 I.E./ml liegt. Bevorzugt liegt die Heparin-Aktivität in einem Bereich von etwa 1.200 I.E./ml bis etwa 10.000 I.E./ml. Sehr bevorzugt liegt die Heparin-Aktivität in einem Bereich von etwa 1.3000 I.E./ml bis etwa 5.000 I.E./ml.

30

Die Heparin-Aktivität wird dabei gemäß Europäischem Arzneibuch 1997 (Pharmacopoea Europaea 1997) bestimmt. Die Einheit "I.E./ml" ist eine Abkürzung für "Internationale Einheit/ml".

35

Die Heparin-Aktivität des Mucopolysaccharids kann über jeden geeigneten Test zur Bestimmung der Heparinaktivität bestimmt werden. Wesentlich ist, daß der Vergleich der Aktivität von humanem Heparin und der Heparinaktivität des Mucopolysaccharids mit dem gleichen Test unter vergleichbaren Testbedingungen durchgeführt wird.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform wird das Mucopolysaccharid mit Heparin-Aktivität aus der Gruppe ausgewählt, die aus Heparinoiden, humanem Heparin, tierischem Heparin, rekombinantem Heparin, chemisch modifiziertem Heparin, enzymatisch modifiziertem Heparin, trunkiertem Heparin, niedermolekularem Heparin, Heparansulfat und Mischungen davon besteht.

Das Molekulargewicht von Heparin liegt üblicherweise in einem Bereich von etwa 5.000 bis etwa 30.000 g/mol, bevorzugt etwa 6.000 bis etwa 20.000 g/mol.

Niedermolekulares Heparin weist in der Regel ein Molekulargewicht in einem Bereich von etwa 4.000 bis etwa 8.000 g/mol auf und kann aus natürlichem Heparin durch Depolymerisation, beispielsweise unter Verwendung von Salpetersäure, gewonnen werden.

Sämtliche der vorgenannten Mucopolysaccharide mit Heparin-Aktivität können selbstverständlich auch in Form der jeweiligen pharmakologisch verträglichen Salze bei der gemäß der erfindungsgemäßen Verwendung hergestellten pharmazeutischen Zusammensetzung verwendet werden.

Die genaue Dosierung der Heparin-Aktivität in der pharmazeutischen Zusammensetzung variiert in Abhängigkeit von der zu behandelnden allergisch induzierten Reizung des Auges.

Weiterhin ist bevorzugt, daß die pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer Lösung, Suspension, Emulsion, eines Gels, einer Salbe, Paste, eines Pulvers, Granulats oder einer Tablette vorliegt. Die pharmazeutische Zusammensetzung ist bevorzugt ein Ophthalmikum, weiter bevorzugt ein Heparin-haltiges Ophthalmikum.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform liegt die pharmazeutische Zusammensetzung in der Form einer Lösung vor, so daß diese beispielsweise in der Form von Augentropfen oder eines Augensprays auf die Hornhautoberfläche des Auges aufgebracht werden kann.

Selbstverständlich ist es möglich, daß die gemäß der erfindungsgemäßen Verwendung hergestellte pharmazeutische Zusammensetzung in der Form eines Feststoffes vorliegt, der vor einer Applikation zunächst in einer wäßrigen Lösung wie beispielsweise einer Pufferlösung aufgelöst wird. Nach Auflösung eines Feststoffes, beispielsweise in einer wäßrigen Pufferlösung, wird diese Lösung steriltfiltriert und kann dann als Augenspray bzw. Augentropfen auf die Cornea aufgebracht werden. Bevorzugt liegen Feststoff und

Lösungsmittel bei getrennter Aufbewahrung bereits in steriler Form vor, so daß ein Sterilfiltrieren nach Herstellung der Lösung nicht erforderlich ist. Der Anwender kann somit nach Herstellung der Mischung bzw. Lösung die pharmazeutische Zusammensetzung direkt applizieren.

5

Bei Bereitstellung der pharmazeutischen Zusammensetzung in Form eines Feststoffs wie beispielsweise eines Pulvers, Puders, Granulats oder einer Tablette umfaßt die gemäß der erfindungsgemäßen Verwendung hergestellte pharmazeutische Zusammensetzung bevorzugt Heparin-Natrium und/oder Heparin-Kalzium sowie Hyaluronsäure und/oder Natriumhyaluronat, da diese Verbindungen in Wasser sehr gut löslich sind. Vor der Applikation werden dann beispielsweise Heparin-Natrium und Hyaluronsäure in den gewünschten Mengenverhältnissen miteinander vermengt und unter Zugabe von Wasser bzw. wäßrigen Pufferlösungen aufgelöst und nachfolgend sterilfiltriert.

Grundsätzlich kann die gemäß der erfindungsgemäßen Verwendung hergestellte pharmazeutische Zusammensetzung auch in Form von Augentabletten in den Bindehautsack eingebracht werden. Unter Einwirkung von Tränenflüssigkeit löst sich die Augentablette rasch auf.

Bevorzugt ist jedoch die Applikation der pharmazeutischen Zusammensetzung in der Form von Augentropfen bzw. Augensprays.

Bei Bereitstellung der pharmazeutischen Zusammensetzung in Form von Augensalben bzw. Augengelen werden die Wirkstoffe beispielsweise in Vaseline oder Paraffin mit und ohne Emulgatorzusatz wie beispielsweise Cholesterin, Wollwachs, Wollwachsalkohole, Cetanol, etc. bereitgestellt.

Besonders bevorzugt wird die gemäß der erfindungsgemäßen Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 hergestellte pharmazeutische Zusammensetzung bei der Behandlung von ophthalmologischen Fehlfunktionen, die aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Sicca-Syndrom, allergischer Rhinokonjunktivitis, atopischer Keratokonjunktivitis, allergischer Keratokonjunktivitis, gigantopapillärer Konjunktivitis, Konjunktivitis vernalis, Episkleritis, wie beispielsweise Episcleritis periodica, Episcleritis partialis fugax, Skleritis, Tenonitis, Sjögren-Syndrom und Mischformen davon besteht, verwendet.

Beispiel 1

2000 I.E. Heparin-Natrium

- 5    1,0 mg Natrium-Hyaluronat, Molekulargewicht:  $1,5 \times 10^6 - 3,5 \times 10^6$  Dalton  
2,0 mg Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat  
12,0 mg Dinatriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat  
27,0 mg Sorbit  
ad 1,0 ml Wasser für Injektionszwecke

10

Beispiel 2

4000 I.E. Heparin-Natrium,

- 1,0 mg Natrium-Hyaluronat, Molekulargewicht:  $1,5 \times 10^6 - 3,5 \times 10^6$  Dalton  
15    2,0 mg Natriumdihydrogenphosphat  
12,0 mg Dinatriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat  
27,0 mg Sorbit  
ad 1,0 ml Wasser für Injektionszwecke

## Patentansprüche

5

1. Verwendung von wenigstens einem pharmakologisch verträglichen Viskositätsregler und wenigstens einem Mucopolysaccharid mit Heparin-Aktivität sowie gegebenenfalls zusätzlichen pharmazeutischen Hilfsmitteln zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von trockenen Augen oder zur Behandlung einer  
10 allergisch bedingten Reizung des Auges.

2. Verwendung nach Anspruch 1,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß der Viskositätsregler aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Hyaluronsäure,  
15 Hyaluronat, Chondroitinsulfat, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyacrylamid, Polyacrylharze, Polyethylenglykol, Cellulosederivate sowie Mischungen davon besteht.

3. Verwendung nach Anspruch 2,

**dadurch gekennzeichnet,**

20 daß die Menge an Hyaluronsäure und/oder die Menge an Hyaluronat etwa 0,005 Gew.-% bis etwa 5 Gew.-%, bevorzugt etwa 0,01 Gew.-% bis etwa 1 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung, beträgt.

4. Verwendung nach Anspruch 2 oder 3,

25 **dadurch gekennzeichnet,**

daß die Hyaluronsäure und/oder das Hyaluronat ein Molekulargewicht aufweist, das in einem Bereich von etwa 50.000 bis etwa 10.000.000 Dalton, bevorzugt von etwa 250.000 bis etwa 5.000.000 Dalton, liegt.

30 5. Verwendung nach einem der Ansprüche 2 bis 4,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß das Hyaluronat Natrium-Hyaluronat ist.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,

35 **dadurch gekennzeichnet,**

daß die Heparin-Aktivität des Mucopolysaccharids in einem Bereich von etwa 500 I.E./ml bis etwa 100.000 I.E./ml, bevorzugt etwa 1.000 I.E./ml bis etwa 50.000 I.E./ml liegt.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6,

**dadurch gekennzeichnet,**

- daß das Mucopolysaccharid aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Heparinoiden, humanem Heparin, tierischem Heparin, rekombinantem Heparin, chemisch modifiziertem Heparin, enzymatisch modifiziertem Heparin, trunkiertem Heparin, niedermolekularem Heparin, Heparansulfat und Mischungen davon besteht.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,

**dadurch gekennzeichnet,**

- daß die pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer Lösung, Suspension, Emulsion, eines Gels, einer Salbe, Paste, eines Puders, Pulvers, Granulats oder einer Tablette vorliegt.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8,

**dadurch gekennzeichnet,**

- daß die trockenen Augen oder die allergisch bedingte Reizung des Auges auf einer ophthalmologischen Fehlfunktion beruhen bzw. beruht, die aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Sicca-Syndrom, allergischer Rhinokonjunktivitis, atopischer Keratokonjunktivitis, allergischer Keratokonjunktivitis, gigantopapilläre Konjunktivitis, Konjunktivitis vernalis, Episkleritis, Skleritis, Tenonitis, Sjögren-Syndrom und Mischformen davon besteht.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 02/04526

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/727 A61K31/728 A61K31/79 A61K31/717 A61K31/78  
 A61K45/06 A61K31/765 A61P27/02 A61K31/737  
 //(A61K31/727, 31:728), (A61K31/727, 31:737), (A61K31/727, 31:79),

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 590 655 B (UNION CARBIDE CHEM PLASTIC) 6 April 1994 (1994-04-06)	1-3,7,8
Y	page 1, line 12-35 page 1, line 58 -page 2, line 1 page 4, line 53 -page 5, line 26 page 6, line 3,4 page 6, line 20-27; claims 1-8 --- -/--	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 May 2003

Date of mailing of the international search report

09/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Greif, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In onal Application No

PCT/DE 02/04526

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 (A61K31/727,31:717), (A61K31/727,31:78), (A61K31/727,31:765)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>CONDON P I ET AL: "DOUBLE BLIND, RANDOMISED, PLACEBO CONTROLLED, CROSSOVER, MULICENTRESTUDY TO DETERMINE THE EFFICACY OF A 0.1% (W/V) SODIUM HYALURONATE SOLUTION (FERMAVISC) IN THE TREATMENT OF DRY EYE SYNDROME"</p> <p>BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, LONDON, GB,</p> <p>vol. 83, no. 10, October 1999 (1999-10), pages 1121-1124, XP001008246</p> <p>ISSN: 0007-1161</p> <p>abstract</p> <p>page 1121, right-hand column, paragraphs 2,3</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 May 2003

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Greif, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/DE 02/04526

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ARAGONA P ET AL: "LONG TERM TREATMENT WITH SODIUM HYALURONATE-CONTAINING ARTIFICIAL TEARS REDUCES OCULAR SURFACE DAMAGE IN PATIENTS WITH DRY EYE" BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, LONDON, GB, vol. 86, no. 2, February 2002 (2002-02), pages 181-184, XP001095826 ISSN: 0007-1161 siehe "study materials" page 182, left-hand column ---	1-9
Y	EP 0 698 388 A (MEDIDOM LAB) 28 February 1996 (1996-02-28) claims 1,8,15 ---	1-9
Y	DE 195 47 972 A (WEROPHARM GMBH) 10 July 1997 (1997-07-10) cited in the application column 1, line 5,6,43,44 column 2, line 11-15,23-30,48-51; claims 1,2,4 ---	1-9
Y	US 3 232 833 A (CHARLES RIVIERE) 1 February 1966 (1966-02-01) column 1, line 10-15,33,65 -column 2, line 17 column 3, line 5-20 ---	1-9
Y	ANDERSON W ET AL: "Topical heparin inhibits compound 48/80 induced allergic conjunctivitis." INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE, vol. 35, no. 4, 1994, page 1291 XP001147119 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology; Sarasota, Florida, USA; May 1-6, 1994 ISSN: 0146-0404 abstract ---	1-9
Y	WO 01 74330 A (BAUSCH & LOMB) 11 October 2001 (2001-10-11) page 5, paragraph 3 -page 6, paragraph 3 ---	1-9
Y	DE 34 40 352 A (THILO & CO GMBH DR) 7 May 1986 (1986-05-07) page 5, line 11 page 6, line 5-16 page 7, line 1-16 page 8, line 11-32 --- -/--	1-9

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 02/04526

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>OECHSNER M ET AL: "Polyacrylic acid/polyvinylpyrrolidone bipolymeric systems. I. Rheological and mucoadhesive properties of formulations potentially useful for the treatment of dry-eye-syndrome"</p> <p>EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 47, no. 2, 1 March 1999 (1999-03-01), pages 113-118, XP004257050</p> <p>ISSN: 0939-6411</p> <p>abstract</p> <p>-----</p>	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE02/04526

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims: 1-9 (all in part)

2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

**See supplemental information PCT/ISA 210**

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## Continuation of Box I.2

Claims: 1-9 (all in part)

1. The subject matter of the current Claim 1 and of Claims 2-9, which are dependent thereon, is defined by functional features:

“Viscosity stabiliser” and “mucopolysaccharide having heparin activity”.

Since the components are characterised by functional features, it is not possible to guarantee that the search that was carried out is complete.

It cannot be ruled out that components in the prior art which likewise fulfil these functional features were not identified as such. If such components were not identified in the application, they were not included in the search either.

The search was carried out on the basis of the functional features *per se* and the examples given in the application.

It should be noted in addition that the substantive examination can only be carried out subject to the same restrictions as the search.

2. The current Claims 1-9 relate to a use of a product characterised by a desirable characteristic or property of said product, namely “viscosity stabiliser”. The claims therefore encompass all products, etc. that have this characteristic or property, but the application provides support by the description (PCT Article 5) for only a limited number of such products, etc. In the present case, the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the compounds by the desired result. This lack of clarity too is such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

Therefore the search was directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, on the basis of the functional features *per se* and Examples 1 and 2 given in the application, and the products disclosed in Claims 2-7.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established

normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/DE 02/04526

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0590655	B	06-04-1994	US 5358706 A	25-10-1994
			AT 198145 T	15-01-2001
			CA 2107301 A1	31-03-1994
			DE 69329767 D1	25-01-2001
			DE 69329767 T2	30-08-2001
			EP 0590655 A1	06-04-1994
			JP 2969584 B2	02-11-1999
			JP 6192130 A	12-07-1994
			US 5645827 A	08-07-1997
EP 0698388	A	28-02-1996	IT RM940485 A1	25-01-1996
			AT 187637 T	15-01-2000
			CA 2154533 A1	26-01-1996
			CZ 9501913 A3	14-02-1996
			DE 69513902 D1	20-01-2000
			DE 69513902 T2	18-05-2000
			DK 698388 T3	08-05-2000
			EP 0698388 A1	28-02-1996
			ES 2142976 T3	01-05-2000
			GR 3032958 T3	31-07-2000
			JP 8169835 A	02-07-1996
			PL 309753 A1	05-02-1996
			PT 698388 T	31-05-2000
			US 5770628 A	23-06-1998
			ZA 9506165 A	07-03-1996
DE 19547972	A	10-07-1997	DE 19547972 A1	10-07-1997
US 3232833	A	01-02-1966	GB 1029034 A	11-05-1966
WO 0174330	A	11-10-2001	US 6348508 B1	19-02-2002
			AU 4782201 A	15-10-2001
			EP 1267827 A2	02-01-2003
			WO 0174330 A2	11-10-2001
DE 3440352	A	07-05-1986	DE 3440352 A1	07-05-1986

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In ☐ nationales Aktenzeichen

PCT/DE 02/04526

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**

IPK 7 A61K31/727 A61K31/728 A61K31/79 A61K31/717 A61K31/78  
 A61K45/06 A61K31/765 A61P27/02 A61K31/737  
 //(A61K31/727,31:728),(A61K31/727,31:737),(A61K31/727,31:79),

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 590 655 B (UNION CARBIDE CHEM PLASTIC) 6. April 1994 (1994-04-06)	1-3,7,8
Y	Seite 1, Zeile 12-35 Seite 1, Zeile 58 -Seite 2, Zeile 1 Seite 4, Zeile 53 -Seite 5, Zeile 26 Seite 6, Zeile 3,4 Seite 6, Zeile 20-27; Ansprüche 1-8 --- -/--	1-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. Mai 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/05/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Greif, G

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In ☐ Ionales Aktenzeichen

PCT/DE 02/04526

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**

IPK 7 (A61K31/727, 31:717), (A61K31/727, 31:78), (A61K31/727, 31:765)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>CONDON P I ET AL: "DOUBLE BLIND, RANDOMISED, PLACEBO CONTROLLED, CROSSOVER, MULICENTRESTUDY TO DETERMINE THE EFFICACY OF A 0.1% (W/V) SODIUM HYALURONATE SOLUTION (FERMAVISC) IN THE TREATMENT OF DRY EYE SYNDROME"</p> <p>BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, LONDON, GB,</p> <p>Bd. 83, Nr. 10, Oktober 1999 (1999-10), Seiten 1121-1124, XP001008246 ISSN: 0007-1161</p> <p>Zusammenfassung Seite 1121, rechte Spalte, Absätze 2,3</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. Mai 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2260 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Greif, G

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>ARAGONA P ET AL: "LONG TERM TREATMENT WITH SODIUM HYALURONATE-CONTAINING ARTIFICIAL TEARS REDUCES OCULAR SURFACE DAMAGE IN PATIENTS WITH DRY EYE" BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, LONDON, GB, Bd. 86, Nr. 2, Februar 2002 (2002-02), Seiten 181-184, XP001095826 ISSN: 0007-1161 siehe "study materials" Seite 182, linke Spalte</p> <p>----</p>	1-9
Y	<p>EP 0 698 388 A (MEDIDOM LAB) 28. Februar 1996 (1996-02-28) Ansprüche 1,8,15</p> <p>----</p>	1-9
Y	<p>DE 195 47 972 A (WEROPHARM GMBH) 10. Juli 1997 (1997-07-10) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 5,6,43,44 Spalte 2, Zeile 11-15,23-30,48-51; Ansprüche 1,2,4</p> <p>----</p>	1-9
Y	<p>US 3 232 833 A (CHARLES RIVIERE) 1. Februar 1966 (1966-02-01) Spalte 1, Zeile 10-15,33,65 -Spalte 2, Zeile 17 Spalte 3, Zeile 5-20</p> <p>----</p>	1-9
Y	<p>ANDERSON W ET AL: "Topical heparin inhibits compound 48/80 induced allergic conjunctivitis." INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY &amp; VISUAL SCIENCE, Bd. 35, Nr. 4, 1994, Seite 1291 XP001147119 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology;Sarasota, Florida, USA; May 1-6, 1994 ISSN: 0146-0404 Zusammenfassung</p> <p>----</p>	1-9
Y	<p>WO 01 74330 A (BAUSCH &amp; LOMB) 11. Oktober 2001 (2001-10-11) Seite 5, Absatz 3 -Seite 6, Absatz 3</p> <p>----</p>	1-9
Y	<p>DE 34 40 352 A (THILO &amp; CO GMBH DR) 7. Mai 1986 (1986-05-07) Seite 5, Zeile 11 Seite 6, Zeile 5-16 Seite 7, Zeile 1-16 Seite 8, Zeile 11-32</p> <p>----</p>	1-9

-/--

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Irrationales Aktenzeichen

PCT/DE 02/04526

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>OECHSNER M ET AL: "Polyacrylic acid/polyvinylpyrrolidone bipolymeric systems. I. Rheological and mucoadhesive properties of formulations potentially useful for the treatment of dry-eye-syndrome"</p> <p>EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, Bd. 47, Nr. 2, 1. März 1999 (1999-03-01), Seiten 113-118, XP004257050</p> <p>ISSN: 0939-6411</p> <p>Zusammenfassung -----</p>	1-9

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-9 (alle teilweise)  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-9 (alle teilweise)

1. Der Gegenstand des geltenden Patentanspruches 1 sowie der davon abhängigen Patentansprüchen 2-9 ist durch funktionelle Merkmale definiert:

"Viskositätsregler" und "Mucopolysaccharid mit Heparin-Aktivität". Aufgrund der Charakterisierung der Komponenten durch funktionelle Merkmale kann nicht garantiert werden, dass die durchgeführte Recherche komplett ist.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Komponenten im Stand der Technik, die diese funktionelle Merkmale ebenso erfüllen, nicht als solche identifiziert wurden. Im Falle, dass solche Komponenten auch in der Anmeldung nicht erkannt wurden, wurden sie ebenso nicht in die Recherche mit eingeschlossen.

Die Recherche wurde durchgeführt ausgehend von den funktionellen Merkmalen per se als auch von den in der Anmeldung angeführten Beispielen.

Es wird weiters darauf hingewiesen, dass die Sachprüfung nur im gleichen Ausmass beschränkt wie die Recherche durchgeführt werden kann.

2. Die geltenden Patentansprüche 1-9 beziehen sich auf eine Verwendung eines Produkt jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft des Produktes, nämlich "Viskositätsregler". Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verwendung des Produktes über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht.

Die Recherche wurde auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, ausgehend von den funktionellen Merkmalen per se als auch von den in der Anmeldung angeführten Beispielen 1 und 2, sowie in Patentansprüchen 2-7 offenbarten Produkten.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des

**WEITERE ANGABEN****PCT/ISA/ 210**

internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0590655	B	06-04-1994	US 5358706 A	25-10-1994
			AT 198145 T	15-01-2001
			CA 2107301 A1	31-03-1994
			DE 69329767 D1	25-01-2001
			DE 69329767 T2	30-08-2001
			EP 0590655 A1	06-04-1994
			JP 2969584 B2	02-11-1999
			JP 6192130 A	12-07-1994
			US 5645827 A	08-07-1997
EP 0698388	A	28-02-1996	IT RM940485 A1	25-01-1996
			AT 187637 T	15-01-2000
			CA 2154533 A1	26-01-1996
			CZ 9501913 A3	14-02-1996
			DE 69513902 D1	20-01-2000
			DE 69513902 T2	18-05-2000
			DK 698388 T3	08-05-2000
			EP 0698388 A1	28-02-1996
			ES 2142976 T3	01-05-2000
			GR 3032958 T3	31-07-2000
			JP 8169835 A	02-07-1996
			PL 309753 A1	05-02-1996
			PT 698388 T	31-05-2000
			US 5770628 A	23-06-1998
			ZA 9506165 A	07-03-1996
DE 19547972	A	10-07-1997	DE 19547972 A1	10-07-1997
US 3232833	A	01-02-1966	GB 1029034 A	11-05-1966
WO 0174330	A	11-10-2001	US 6348508 B1	19-02-2002
			AU 4782201 A	15-10-2001
			EP 1267827 A2	02-01-2003
			WO 0174330 A2	11-10-2001
DE 3440352	A	07-05-1986	DE 3440352 A1	07-05-1986